

XXIII Международный симпозиум „Нанопластика и наноэлектроника“,  
Нижний Новгород, 11–14 марта 2019 г.

01

**Сравнительное исследование полимерных наночастиц на основе смесей поликапролактона и поливинилового спирта с инкапсулированным противоопухолевым препаратом методами атомно-силовой микроскопии, рентгеновской дифракции и динамического рассеяния света**

© Т.Е. Суханова,<sup>1,2</sup> М.Э. Вылегжанина,<sup>1</sup> А.Я. Волков,<sup>1</sup> Е.Р. Гасилова,<sup>1</sup> А.А. Кутин,<sup>1</sup> Moshera Samy,<sup>3</sup> Heba M. Abdallah,<sup>3</sup> Magdy M.H. Ayoub<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт высокомолекулярных соединений РАН,  
199004 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт синтетического каучука им. акад. С.В. Лебедева,  
198035 Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Department of Polymers and Pigments, National Research Center,  
Dokki, Giza, Cairo, Egypt  
e-mail: tat\_sukhanova@bk.ru

Поступило в Редакцию 28 марта 2019 г.

В окончательной редакции 28 марта 2019 г.

Принято к публикации 15 апреля 2019 г.

Методами атомно-силовой микроскопии, оптической микроскопии, рентгеноструктурного анализа, динамического и статического светорассеяния изучены морфология, структура и оптические свойства композиций на основе биоразлагаемых полимерных наночастиц на основе смесей поликапролактона и стабилизатора — поливинилового спирта, содержащих противоопухолевый препарат 5-фторурацил. Исследования показали существенные изменения морфологии полученных композиций в зависимости от содержания стабилизатора в композициях. Кристаллических рефлексов, соответствующих 5-фторурацилу, не обнаружено, что свидетельствует о высокой степени дисперсности препарата в полимерной матрице поликапролактона. Установлены корреляции между структурными и морфологическими параметрами, составом, концентрацией стабилизатора и эффективностью инкапсулирования препарата 5-фторурацил композициями.

**Ключевые слова:** АСМ, динамическое светорассеяние, рентгеновский анализ, полимерные наночастицы, поликапролактон, метод двойного эмульгирования, инкапсулирование, противоопухолевые препараты.

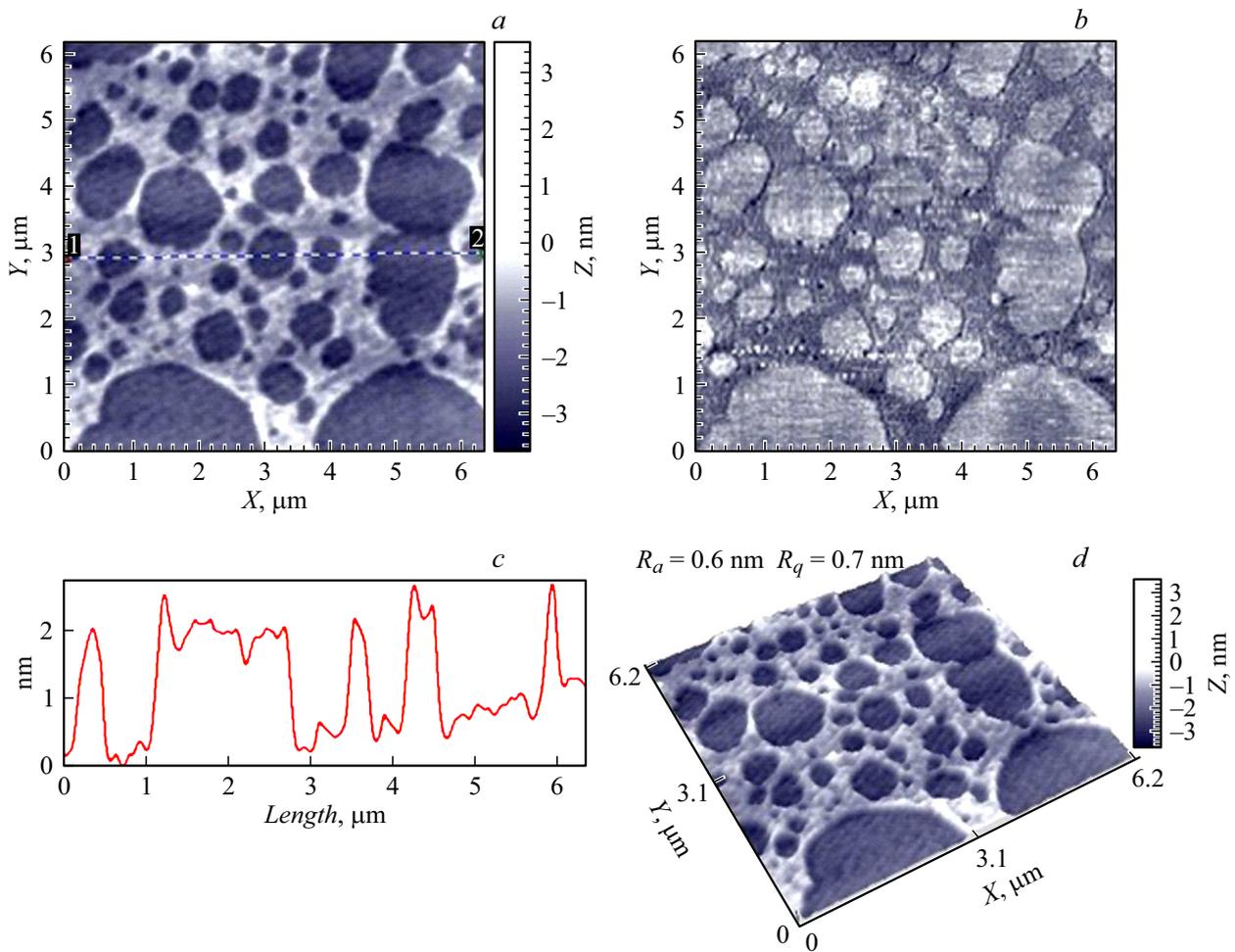
DOI: 10.21883/JTF.2019.12.48477.125-19

## Введение

При разработке лекарственных препаратов нового поколения одной из основных целей является создание систем их адресной доставки, повышающих эффективность препарата и уменьшающих нежелательные побочные эффекты. Для достижения этой цели в последнее время широко используются полимерные наночастицы (ПНЧ), в том числе нанокапсулы и наноконтейнеры, которые обладают комплексом необходимых для медицинских применений свойств, такими, как повышенная стабильность и способность защищать лекарственные средства от преждевременной деградации в организме, способность осуществлять контролируемое высвобождение лекарственного средства в больных органах, регулируемые поверхностные свойства и т.п. [1]. ПНЧ представляют собой твердые носители с размерами от нескольких нанометров до 1  $\mu\text{m}$ , которые способны растворять, за-

хватывать, инкапсулировать или прикреплять активные ингредиенты к своей поверхности [2,3]. Применение ПНЧ в качестве носителей лекарственных средств в области фармацевтики описано также в работах [4–6]. Ряд исследований убедительно показал, что с помощью ПНЧ возможно регулировать профиль высвобождения лекарственного средства путем изменения молекулярной массы и скорости разложения полимерных носителей [7,8]. В настоящее время наиболее важными областями применения ПНЧ в биомедицинской практике являются оптическая диагностика и анализ биомаркеров, диагностическая визуализация и иммунологический анализ раковых заболеваний [9].

В настоящей работе поли- $\epsilon$ -капролактон (ПКЛ) — высоко кристаллический полимер, был выбран в качестве основной полимерной матрицы для получения ПНЧ, поскольку он широко используется во многих медицинских приложениях, в частности, в качестве



**Рис. 1.** АСМ-изображения поверхности тонкой пленки двойной эмульсии 5-ФУ-ПКЛ/ПВС, содержащей 1 mass.% препарата 5-ФУ, отлитой на слюде; соотношение ПКЛ : ПВС = 2 : 0.5; *a* — топография, *b* — контраст латеральных сил, *c* — профиль выделенного участка поверхности, *d* — 3D-изображение.

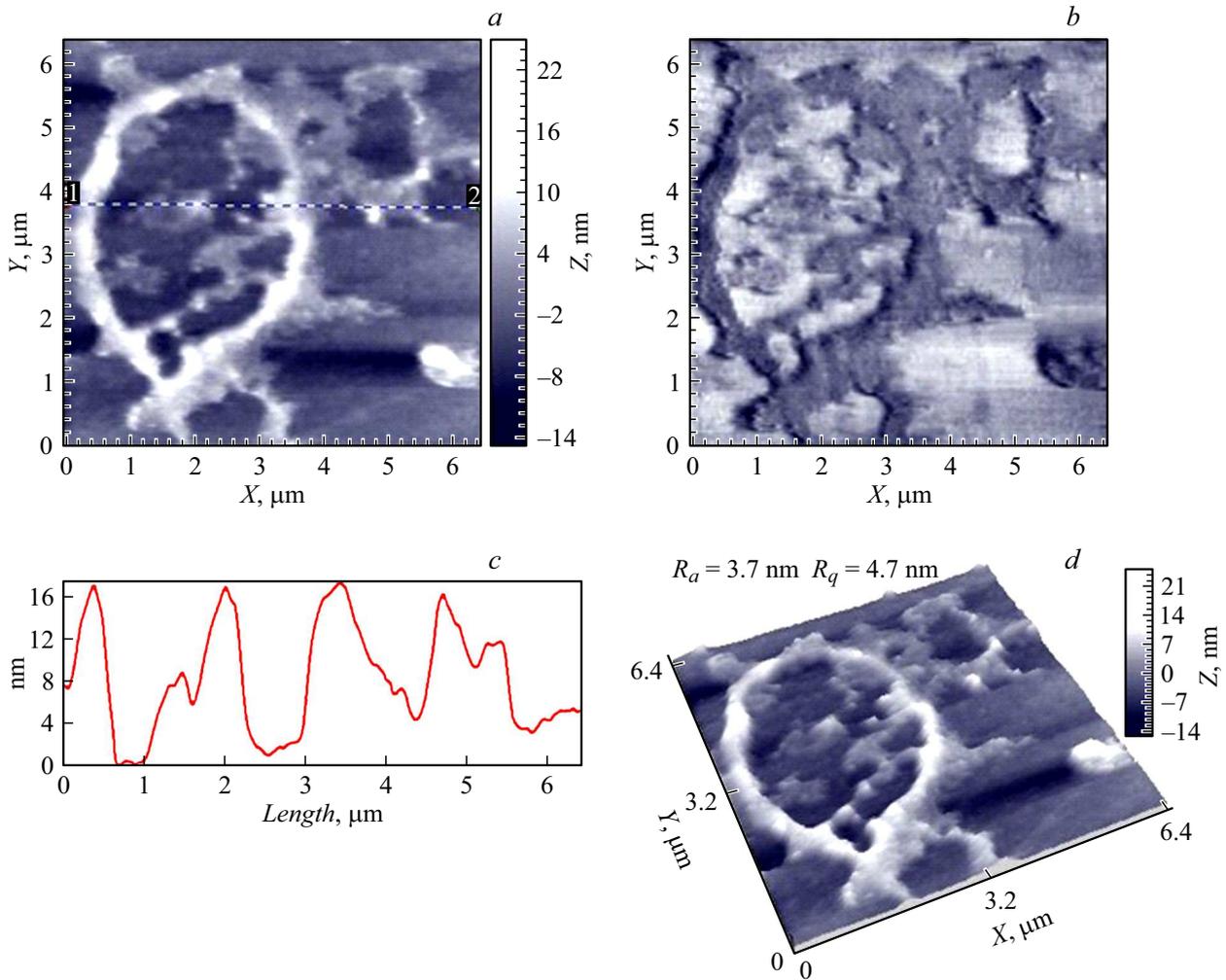
носителя при доставке лекарств, тканевой инженерии и т.п. Это обусловлено тем, что ПКЛ обладает высокой стабильностью, биосовместимостью и биоразлагаемостью, хорошо смешивается с различными другими полимерами и имеет высокую проницаемость для многих лекарственных средств [10–12]. Разложение ПКЛ происходит очень медленно по сравнению с другими полимерами-носителями [13].

Целью настоящей работы являются структурно-морфологические исследования методами атомно-силовой микроскопии (АСМ), оптической микроскопии (ОМ), динамического и статического светорассеяния (ДРС и СРС), рентгеноструктурного анализа (РСА) полимерных композиций, представляющих собой биоразлагаемые ПНЧ на основе смесей ПКЛ и поливинилового спирта (ПВС) в качестве стабилизатора, содержащие широко известный противоопухолевый препарат 5-фторурацил (5-ФУ). 5-фторурацил (5-фтор-2,4-пиримидиндион) является противораковым препаратом, антиметаболитом типа аналога пиримидина, с широким спектром действия против различных опухолей, таких как опухоли

желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, яичников, печени, мозга, молочной железы и т.п. [14,15]. Благодаря своей химической структуре 5-ФУ препятствует метаболизму нуклеозидов и может быть включен в РНК и ДНК, что приводит к его высокой цитотоксичности и последующей гибели раковых клеток [16]. Одной из основных причин, которые значительно ограничивают клиническое применение 5-ФУ в течение последних десятилетий, является развитие лекарственной устойчивости опухолевых клеток к препарату [17].

## Материалы и методы

Наночастицы ПКЛ/ПВС получали модифицированным методом двойного эмульгирования раствора ПКЛ, который обычно используется для инкапсулирования как гидрофильных, так и липофильных веществ [18]. Сначала внутреннюю водную фазу (В1) добавляли к раствору ПКЛ в дихлорметане, и проводили гомогенизацию с образованием первичной эмульсии (В1/М), которая затем эмульгировалась с внешней водной фазой



**Рис. 2.** АСМ-изображения поверхности тонкой пленки двойной эмульсии 5-ФУ-ПКЛ/ПВС, содержащей 1 mass.% препарата 5-ФУ, отлитой на слюде; соотношение ПКЛ : ПВС = 3 : 0.5; *a* — топография, *b* — контраст латеральных сил, *c* — профиль выделенного участка поверхности, *d* — 3D-изображение.

(В2), содержащей поливиниловый спирт (ПВС) в качестве стабилизатора, для получения двойной эмульсии (В1/М/В2). Это сложные гетеродисперсные системы, которые называют „эмульсия в эмульсии“ [19,20]. Таким способом были получены композиции с различным соотношением ПКЛ:ПВС в диапазоне от 1:0.5 до 3:1, содержащие 1 mass.% 5-ФУ.

5-ФУ противораковое лекарственное средство использовали для загрузки в ПКЛ/ПВС. Структуру, морфологию, распределение частиц по размерам и оптические свойства композиций 5-ФУ-ПКЛ/ПВС оценивали методами АСМ, ДРС, СРС, ОМ и РСА.

Изучение топографии поверхности тонких пленок (толщиной менее  $10\ \mu\text{m}$ ) проводили методом АСМ на приборе Nanotop NT-206 (ОДО „Микротестмашины“, Беларусь). Измерения проводили в контактном режиме в атмосферных условиях с использованием кремниевых кантилеверов NSC11/AIBS производства „Микрошаш“ (Эстония) без покрытия с коэффициентом жесткости  $k = 3.0\ \text{N/m}$  и радиусом кривизны кончика

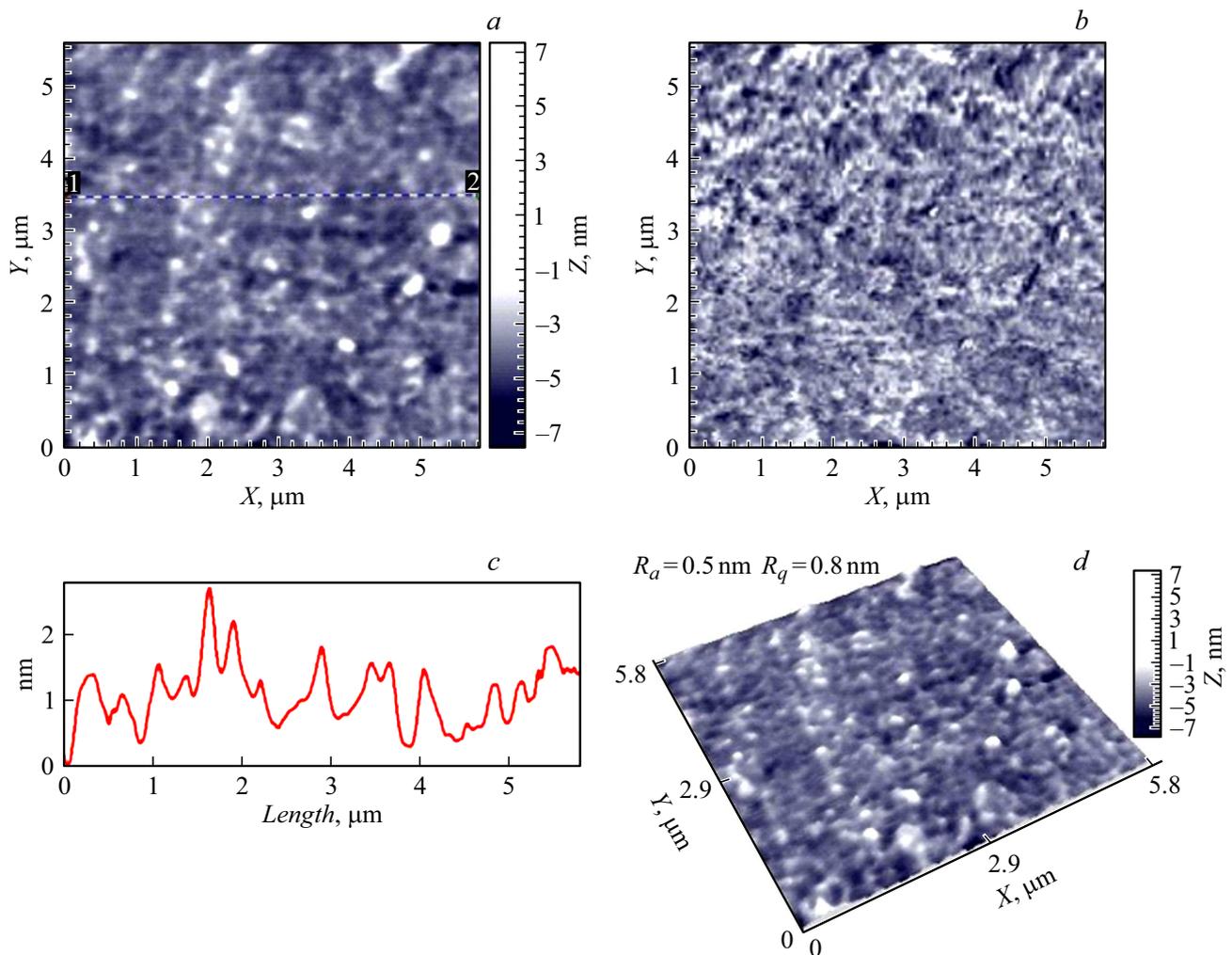
острия  $10\ \text{nm}$ . Экспериментальные данные обрабатывали с помощью программы SurfaceExplorer. Были получены АСМ-изображения фрагментов поверхности образцов размерами  $30 \times 30$ ,  $12 \times 12$ ,  $6 \times 6$ ,  $3 \times 3$  и  $1.5 \times 1.5\ \mu\text{m}$ .

Исследования методом ОМ проводили на микроскопе МИКМЕД-1 (фирмы ЛОМО, Санкт-Петербург, Россия) в диапазоне увеличений  $\times 100$ – $200$ . Перед исследованиями растворы полимерных композиций наносили на стеклянную подложку и сушили на воздухе.

ДРС и СРС разбавленных ( $0.5$ – $0.6\ \text{g/l}$ ) водных растворов композиций исследовали одновременно с использованием устройства Photocor-FC. Углы рассеяния варьировали от  $40$  до  $130^\circ$ . Методом ДРС [21] определяли средние гидродинамические радиусы частиц  $R_h^*$ , которые рассчитывали из значений коэффициентов диффузии ( $D^*$ ) по уравнению Эйнштейна–Стокса:

$$R_h^* = kT / 6\pi\eta_0 D^*,$$

где  $\eta_0$  — вязкость растворителя. Оптическая часть установки для измерения динамического рассеяния све-



**Рис. 3.** АСМ-изображения поверхности тонкой пленки двойной эмульсии 5-ФУ-ПКЛ/ПВС, содержащей 1 mass.% препарата 5-ФУ, отлитой на слюде; соотношение ПКЛ : ПВС = 2 : 1; *a* — топография, *b* — контраст латеральных сил, *c* — профиль выделенного участка поверхности, *d* — 3D-изображение.

та укомплектована гониометром (источник света — гелий–неоновый (He–Ne) лазер Spectra Physics с длиной волны  $\lambda = 632.8 \text{ nm}$  мощностью 20 mW). Корреляционную функцию интенсивности рассеянного света получали с помощью коррелятора PhotoCor FC с числом каналов 288 (изготовитель — ЗАО „Антекс“, Россия). Анализ корреляционной функции осуществляли с помощью программы обработки данных динамического светорассеяния Dynals (фирма Alango, Ltd, Italy). Радиус инерции  $R_g$  определяли по наклону зависимостей по методу Берри. Композиции растворяли при 80°C (выше температуры плавления ПКЛ) и фильтровали через мембранный шприцевой фильтр с порами 1  $\mu\text{m}$ .

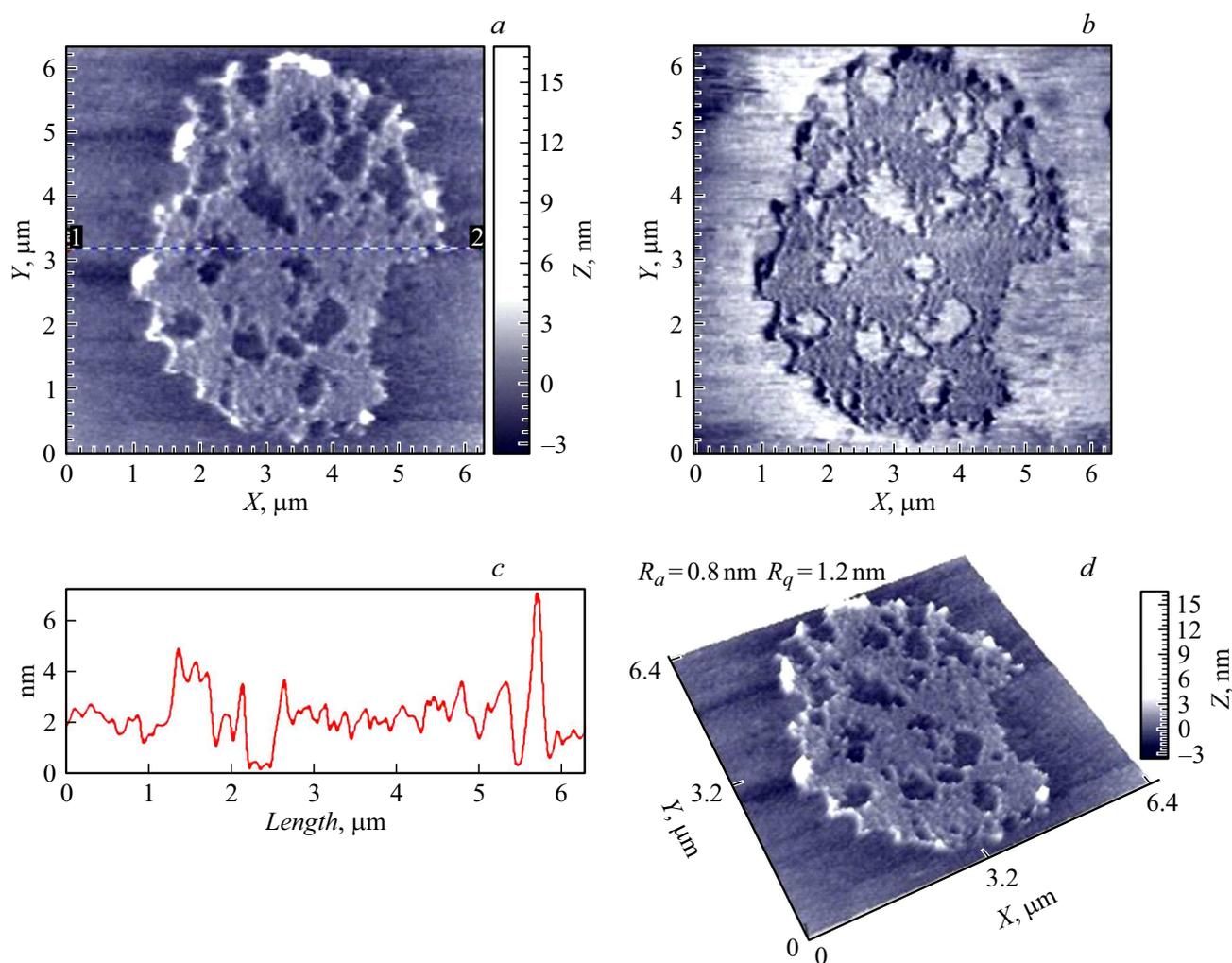
Рентгеновские исследования проводили на дифрактометре SEIFERT XRD 3003 TT (GE, Германия), снабженном первичным монохроматором при  $U = 40 \text{ kV}$ ,  $I = 40 \text{ mA}$ . Использовали  $\text{CuK}\alpha$ -излучение с длиной волны  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ . Дифрактограммы получали в области углов рассеяния  $2\theta = 3\text{--}40^\circ$  с шагом  $0.05^\circ$  и временем

сканирования 5 s в каждой точке. Толщина образцов, на которых проводились рентгеновские исследования, составляла в среднем 50  $\mu\text{m}$ .

## Результаты и обсуждение

АСМ-исследования (рис. 1–4) показали, что синтезированные методом двойного эмульгирования композиции 5-ФУ-ПКЛ/ПВС имеют сложную гетерогенную морфологию с различной формой и внутренним содержанием ПНЧ. Кроме того, обнаружено образование сферических микро- и нанокapsул при изменении состава композиции. На рис. 1 представлены АСМ-изображения поверхности тонкой пленки 5-ФУ-ПКЛ/ПВС, содержащей 1 mass.% 5-ФУ (соотношение ПКЛ : ПВС = 2 : 0.5), полученной из водного раствора композиции на слюде.

На АСМ-изображениях хорошо видна полимерная фаза, состоящая из наночастиц размерами 50–100 nm



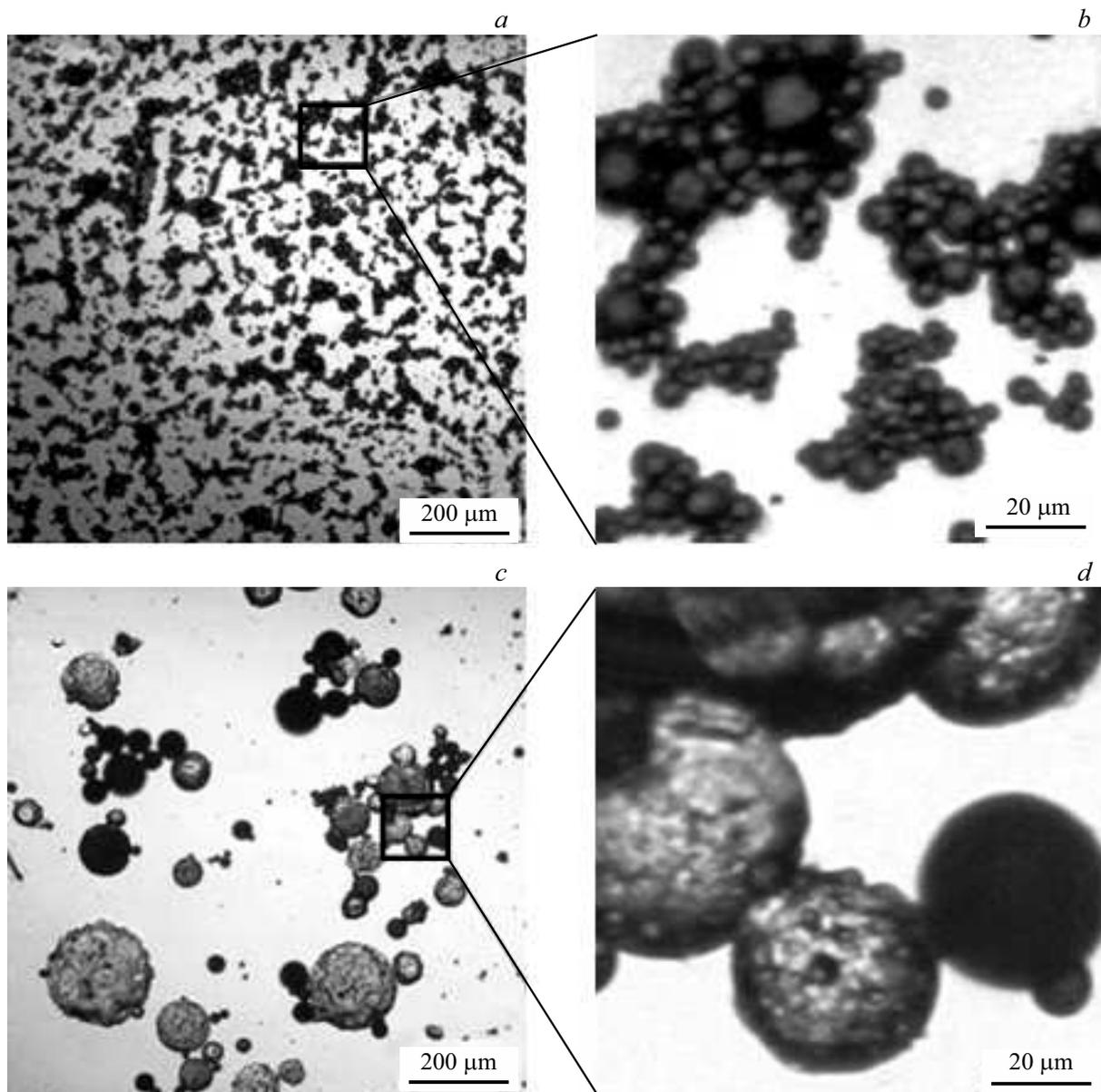
**Рис. 4.** АСМ-изображения поверхности тонкой пленки двойной эмульсии 5-ФУ-ПКЛ/ПВС, содержащей 1 mass.% препарата 5-ФУ, отлитой на слюде; соотношение ПКЛ : ПВС = 3 : 1; *a* — топография, *b* — контраст латеральных сил, *c* — профиль выделенного участка поверхности, *d* — 3D-изображение.

и образующая ажурную высокопористую пленку с размерами дырок от 10 nm до нескольких микрон. Высота рельефа над поверхностью подложки не превышает 3 nm (рис. 1, *c*), т.е. пленка достаточно гладкая и образована, по-видимому, одним слоем наночастиц композиции. Значения среднеарифметической ( $R_a$ ) и среднеквадратичной ( $R_q$ ) шероховатости поверхности составляют  $R_a = 0.6$  nm и  $R_q = 0.7$  nm соответственно.

При увеличении содержания ПКЛ в композиции (соотношение ПКЛ : ПВС = 3 : 0.5) на поверхности пленки, полученной из раствора двойной эмульсии, обнаружены капсулы микронных размеров, лежащие на поверхности подложки (рис. 2). На изображении контраста латеральных сил (рис. 2, *b*) видна высокая гетерогенность этого образца. Размеры капсул изменяются от  $\sim 1$  до  $6 \mu\text{m}$ . Толщина оболочки капсулы с диаметром  $\sim 5 \mu\text{m}$  составляет  $\sim 200$ – $400$  nm. Толщина стенок более крупных капсул составляет  $400$ – $500$  nm. Высота оболочки над поверхностью подложки (согласно профилограмме

на рис. 2, *c*) достигает 16 nm. Значения шероховатости поверхности также заметно выше по сравнению с предыдущим образцом и составляют  $R_a = 3.7$  nm и  $R_q = 4.7$  nm соответственно. Анализ АСМ-изображений контраста латеральных сил этого образца с более высоким разрешением показал, что оболочка капсул и их наполнение имеют отличный от основной поверхности пленки коэффициент трения, т.е. другой фазовый состав.

Увеличение содержания стабилизатора ПВС в образце также приводит к значительному изменению характера морфологии композиционной пленки. Так, при соотношении ПКЛ : ПВС = 2 : 1 (рис. 3) поверхность пленки становится более однородной, она состоит из сферических наночастиц, образующих почти сплошное покрытие на поверхности подложки (при этом на некоторых участках изображения обнаружены нанопоры), что хорошо видно как на АСМ-изображении топографии (рис. 3, *a*), так и на изображении контраста латеральных сил (рис. 3, *b*). Высота этой пленки над поверхностью под-



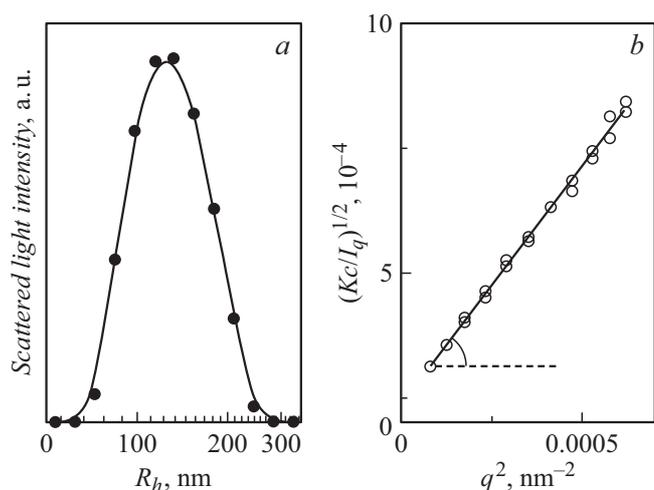
**Рис. 5.** Оптические изображения образцов двойной эмульсии 5-ФУ-ПКЛ/ПВС, содержащей 1 mass.% препарата 5-ФУ, отлитой на стекле; соотношение ПКЛ : ПВС = 1 : 1 (*a, b*) и 2 : 0.5 (*c, d*); *a, c* — общий вид коллоидной дисперсии; *b, d* — увеличенный фрагмент выделенного участка поверхности.

ложки составляет 1–2 nm, на некоторых участках поверхности видны наночастицы высотой около 2.5 nm. Значения шероховатости поверхности невелики и составляют  $R_a = 0.5$  nm и  $R_q = 0.8$  nm. На 3D-изображении отчетливо видно, что капсула состоит из ПНЧ диаметром порядка 50–100 nm (рис. 3, *d*).

На АСМ-изображениях поверхности образца с соотношением ПКЛ : ПВС = 3 : 1 наблюдаются отдельные небольшие (по сравнению с образцом на рис. 2) капсулы, размеры которых составляют несколько микрон. При анализе полученных АСМ-изображений этого образца можно видеть значительное количество отдельно лежащих фрагментов оболочек капсул, которые

разрушаются, вероятно, при подготовке образца для АСМ-исследования.

3D-изображение образца с соотношением ПКЛ : ПВС = 3 : 1 (рис. 4, *d*) показывает другой (отличный от образца с соотношением ПКЛ : ПВС = 3 : 0.5 на рис. 2, *d*) вид капсул, которые скорее можно назвать микроконтейнерами. Наружный поверхностный слой микроконтейнера на рис. 4, *d* стягивается внутрь частицы, в некоторых местах разрушаясь и образуя полупроницаемую оболочку. Высота отдельного контейнера над поверхностью подложки составляет 3–6 nm (рис. 4, *c*). Значения шероховатости поверхности равны  $R_a = 0.8$  nm и  $R_q = 1.2$  nm.



**Рис. 6.** Репрезентативные примеры унимодальных  $R_h$ -распределений (а) и линейных зависимостей, рассчитанных по методу Берри (b) для состава ПКЛ:ПВС = 1:1, содержащего 1 mass.% 5-ФУ.

**Таблица 1.** Результаты ДРС и СРС для разбавленных водных растворов композиций ПКЛ:ПВС

ПКЛ:ПВС	$R_h$ , nm	$R_g$ , nm	$R_g/R_h$
1:0.5	149	147	1.0
2:0.5	182	146	0.8
3:0.5	147	122	0.8
1:1	161	162	1.0
2:1	164	147	0.9
3:1	107	123	1.2

Интересно было проследить общий характер морфологии синтезированных образцов на макроуровне. Поскольку методом АСМ в образцах были обнаружены наночастицы, нанокапсулы и микроконтейнеры, для обнаружения более крупных надмолекулярных образований использовали метод ОМ. Съемку проводили в режиме “на просвет”. Наиболее выразительными оказались оптические изображения образцов двойной эмульсии 5-ФУ-ПКЛ/ПВС, содержащей 1 mass.% препарата 5-ФУ при соотношении ПКЛ:ПВС = 1:1 (рис. 5, а, б) или 2:0.5 (рис. 5, с, д), где а, с — это общий вид коллоидной дисперсии, а б, д — увеличенные фрагменты выделенного квадрата участка поверхности образца.

Если для образца с соотношением ПКЛ:ПВС = 1:1 (рис. 5, а, б) характерен один морфологический тип — сферические частицы диаметром, главным образом, от 1 до 5  $\mu\text{m}$  и небольшим количеством более крупных частиц с диаметром порядка 10  $\mu\text{m}$ , то образец с соотношением ПКЛ:ПВС = 2:0.5 (рис. 5, с, д) состоит из сферических частиц двух (по крайней мере) различных типов — это темные, не прозрачные для видимого света частицы диаметром от 5 до примерно 100  $\mu\text{m}$ , и полупрозрачные, наполненные полимерной фазой и, по-

**Таблица 2.** Эффективность инкапсулирования (ЭИ, %) препарата 5-ФУ и средний размер частиц в зависимости от соотношения компонентов в композициях

ПКЛ:ПВС	Средний диаметр частиц, nm	Эффективность инкапсулирования препарата 5-ФУ, %
1:0.5	239.4	34 ( $\pm 9.41$ )
2:0.5	509.2	45.4 ( $\pm 0.93$ )
3:0.5	485.6	18.8 ( $\pm 7.65$ )
1:1	675.5	20.5 ( $\pm 11.32$ )
2:1	465.6	29 ( $\pm 0.64$ )
3:1	183	40.7 ( $\pm 6.81$ )

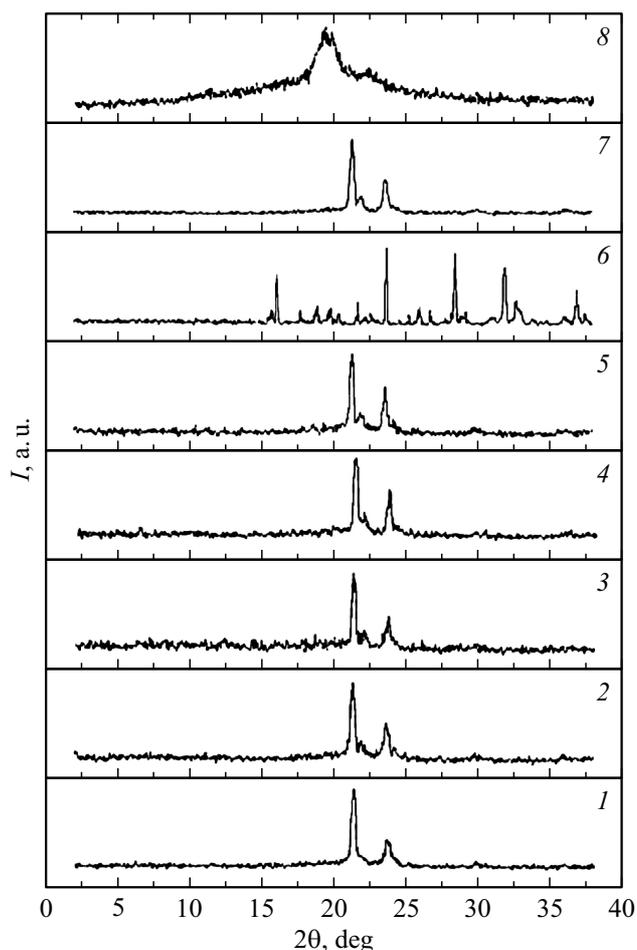
видимому, препаратом 5-ФУ, микрочастицы-контейнеры более крупных размеров — диаметром до 150–200  $\mu\text{m}$ .

ДРС водных отфильтрованных растворов композиций показало унимодальные  $R_h$ -распределения (рис. 6, а). Радиус инерции  $R_g$  определяли по наклону зависимостей по методу Берри, которые были линейными (рис. 6, б).

Размеры первичных ПНЧ, определенные ДРС и СРС, приведены в табл. 1. Структурно-чувствительные соотношения  $0.8 < R_g/R_h < 1.2$  указывают на сферическую форму коллоидных частиц.

Оценку влияния изменения концентрации стабилизатора ПВС на эффективность инкапсулирования (ЭИ, %) препарата 5-ФУ и средние размеры ПНЧ в концентрированных водных (нефильтрованных) растворах композиций проводили по методике, изложенной в работах [2,22]. Как правило, ЭИ указывает количество оставшегося лекарственного средства в частицах в конце процесса. Эффективность инкапсулирования зависит от различных параметров, связанных с природой лекарственного средства, концентрацией матричного полимера [23], концентрацией стабилизатора, типом стабилизатора, методом эмульгирования (т.е. временем и скоростью гомогенизации), наличием поверхностно-активных веществ в реакционной смеси и добавками во внутренней и внешней водной фазе [24].

В табл. 2 приведены результаты оценки ЭИ лекарственного препарата приготовленными композициями 5-ФУ-ПКЛ/ПВС с различной концентрацией стабилизатора ПВС — 0.5 и 1 mass.%. Общее количество лекарственного средства, добавляемого во время приготовления всех составов наночастиц, составляло 10 mg, а общая ЭИ препарата изменялась от 18.8 до 45.4%, что является достаточно хорошим результатом. Полученные уровни ЭИ показывают значительные различия между композициями, что указывает на влияние морфологии ПНЧ на этот параметр. Для ряда композиций с содержанием ПВС 0.5 mass. fraction наблюдается немонотонное изменение значений ЭИ при увеличении концентрации ПКЛ в композиции. С другой стороны, при содержании ПВС 1.0 mass. fraction наблюдается уменьшение средних размеров частиц, при этом происходит заметное снижение значений ЭИ (%) при увеличении концентрации



**Рис. 7.** Дифрактограммы образцов композиций 5-ФУ-ПКЛ/ПВС разного состава: соотношение ПКЛ : ПВС = 2 : 0.5 (кривая 1), 3 : 0.5 (кривая 2), 1 : 1 (кривая 3), 2 : 1 (кривая 4), 3 : 1 (кривая 5), и исходных компонентов — 5-ФУ (кривая 6), ПКЛ (кривая 7) и ПВС (кривая 8).

ПКЛ в композиции. Эти результаты хорошо согласуются с опубликованными работами, в которых использовался тот же препарат (5-ФУ), полимер (ПКЛ) и стабилизатор (ПВС), например, работой [25]. В заключение следует отметить, что эффективность инкапсулирования возрастает с увеличением концентрации ПВС в композициях.

Дифрактограммы высушенных до постоянного веса исходных образцов ПКЛ, ПВС, 5-ФУ и синтезированных композиций 5-ФУ-ПКЛ/ПВС представлены на рис. 7. Если на дифрактограмме ПВС имеется только диффузное гало, соответствующее его аморфной природе (кривая 8), то ПКЛ является хорошо кристаллизующимся полимером [26] и имеет два острых интенсивных кристаллических пика при  $2\theta = 21.5^\circ$  и  $23.8^\circ$  (кривая 7). На дифрактограмме лекарственного препарата 5-ФУ имеются множественные острые интенсивные кристаллические пики, свидетельствующие о его высокой степени кристалличности (кривая 6) [27].

На рис. 7 (кривые 1–5) представлены дифрактограммы от высушенных до постоянного веса образцов 5-ФУ-ПКЛ/ПВС разного состава. Поскольку на всех дифракционных картинах рис. 7 (кривые 1–5) присутствуют два пика при  $2\theta = 21.4^\circ$  и  $23.7^\circ$ , которые связаны с кристаллической природой ПКЛ, а пики, характерные для лекарственного средства 5-ФУ, отсутствуют, можно сделать вывод, что частицы препарата 5-ФУ на молекулярном уровне диспергированы в полимерной матрице ПКЛ, что также наблюдали в работе [28].

Таким образом, РСА композиций 5-ФУ-ПКЛ/ПВС (рис. 7, кривые 1–5) показал высокую степень дисперсности 5-ФУ в полимерной матрице, на что указывает исчезновение характеристических пиков лекарственного препарата на дифрактограммах.

## Выводы

Методом двойного эмульгирования синтезированы биоразлагаемые ПНЧ на основе ПКЛ и ПВС с разным соотношением компонентов, содержащие 1 mass.% противоопухолевого препарата 5-фторурацила (5-ФУ). С помощью АСМ и ОМ, РСА, динамического и статического светорассеяния изучены морфология, структура и оптические свойства синтезированных композиций. Установлены корреляции между структурно-морфологическими параметрами и составом образцов (концентрацией стабилизатора ПВС в композиции). Оценка ЭИ лекарственного препарата 5-ФУ в полимерную матрицу ПКЛ показала, что в зависимости от состава композиции ЭИ может достигать 45.4%. Этот результат показывает, что полученные наночастицы можно эффективно использовать в качестве матриц-носителей с контролируемым высвобождением лекарственных средств.

## Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ № 17-53-61026 Египет а и Египетской академии наук, проект STDF № 26599.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] *Sahle F.F., Balzus B., Gerecke C., Kleuser B., Bodmeier R.* // Eur. J. Pharm. Sci. 2016. Vol. 92. P. 98–109. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.07.004
- [2] *Amin A., Samy M., Abd El-Alim S.H., Rabia A.M., Magdy M.H., Ayoub A.* // Intern. J. Polymer. Mater. Polymer. Biomater. 2017.
- [3] *Othman R., Vladisavljević G.T., Nagy Z.K.* // Chem. Engineer. Sci. 2015. Vol. 137. P. 119–130. DOI: 10/1016/j.ces.2015.06.025

- [4] Huertas M., Fessi C.E., Elaissari H.A. // Intern. J. Pharmacy. 2010. Vol. 385. P. 113–142.  
DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.018
- [5] Tang Q., Wang Y., Huang R. // PLoS One. 2014. Vol. 9. P. 98455. DOI: 10.1371/journal.pone.0098455
- [6] Arias J.L. // Molecules. 2008. Vol. 13. P. 2340–2369.  
DOI: 10.3390/molecules13102340
- [7] Roberto L., Sastre M.D.B., CesarTejido'n R. et al. // Drug. Dev. Res. 2005. Vol. 63. P. 41–53.
- [8] Wang S., Chen H., Cai Q., Bei J. // Polymer Adv. Technol. 2001. Vol. 12. P. 253–258.
- [9] Canfarotta F., Whitcombe M.J., Piletsky S.A. // Biotechnol. Adv. 2013. Vol. 31. P. 1585–1599.
- [10] Li Z., Tan B. // Mater. Sci. Eng. C. 2014. Vol. 45. P. 620–634.  
DOI: 10.1016/j.msec.2014.06.003
- [11] Yazdimamaghani M., Razavi M., Vashae D., Tayebi L. // Mater. Sci. Eng. C. 2015. Vol. 49. P. 436–444.  
DOI: 10.1016/j.msec.2015.01.041
- [12] Huang S.H., Hsu T.-T., Huang T.-H., Lin C.-Y., Shie M.-Y. // J. Dental Sci. 2017. Vol. 12. N 1. P. 33–43.  
DOI: 10.1016/j.jds.2016.05.003
- [13] Woodruff M.A., Hutmacher D.W. // Progr. Polymer Sci. 2010. Vol. 35. P. 1217–1256.
- [14] Salerno A., Domingo C., Saurina J. // Mater. Sci. Engineer. C. 2017. Vol. 75. P. 1191–1197.  
DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.011
- [15] Longley B.D., Harkin D.P., Johnston P.G. // Rev. Cancer. 2003. Vol. 3. P. 330–338. DOI: 10.1038/nrc1074
- [16] Zhang N., Yin Y., Xu S.-J., Chen W.-S. // Molecules. 2008. Vol. 13. P. 1551–1569. DOI: 10.3390/molecules13081551
- [17] Arias J.L., Ruiz M.A., López-Viota M., Delgado A.V. // Colloid. Surf. B. Biointerfac. 2008. Vol. 62. P. 64–70.  
DOI: 10.1016/j.colsurfb.2007.09.018
- [18] Lee K.E., Cho S.H., Lee H.B., Jeong S.Y., Yuk S.H. // J. Microencapsulation. 2003. Vol. 20. P. 489–496.  
DOI: 10.1080/0265204031000093032
- [19] Iqbal M., Zafar N., Fessi H., Elaissari A. // Intern. J. Pharma. 2015. Vol. 496. P. 173–190.  
DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.057
- [20] Prasad Rao J., Geckeler K.E. // Progr. Polymer Sci. 2011. Vol. 36. P. 887–913. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.01.001
- [21] Brown W. Dynamic Light Scattering: The Method and Same Application. Clarendon, Oxford, 1993.
- [22] Ayoub M., Ahmed N., Kalaji N., Charcosset C., Magdy A., Fessi H., Elaissari A. // J. Biomedical Nanotechnology. 2011. Vol. 7. P. 255–262. DOI: 10.1166/jbn.2011.1279
- [23] Prieto C., Calvo L. // J. Supercritical Fluids. 2017. Vol. 119. P. 274–282. DOI: 10.1016/j.supflu.2016.10.004
- [24] Ansary R.H., Awang M.B., Rahman M.M. // Trop. J. Pharmaceutical Res. 2014. Vol. 13. P. 1179–1190.  
DOI: 10.4314/tjpr.v13i7.24
- [25] Öztürk K., Mashal A.R., Yegin B.A., Çalış S. // Pharm. Dev. Technol. Early Online. 2015. 1–7, Taylor & Francis.
- [26] Khandanlou R., Ahmad M.B., Shameli K., Saki E., Kalantari K. // Intern. J. Molecular Sci. 2014. Vol. 15. P. 18466–18483. DOI: 10.3390/ijms151018466
- [27] Li P., Wang Y., Peng Z., Li P., She M.F., Kong L. // Intern. Conf. on Nanoscience and Nanotechnology. 2010. P. 248–251.
- [28] Babu P.K., Maruthi Y., Pratap S.V., Sudhakar K., Sadihu R., Prabhakar M.N., Song J.I.L., Subha M.C.S., Rao K.C. // Intern. J. Pharmacy and Pharmaceutical Sci. 2015. Vol. 7 (9). P. 95–100.